



## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

### **Pelizaeus-Merzbacher hastalığı olan pediatrik bir hastada rehabilitasyon deneyimi**

Experience of rehabilitation in a pediatric patient with Pelizaeus-Merzbacher's disease

Mazlum Serdar Akaltun<sup>1</sup>, Berke Aras<sup>2</sup>, Kutay Tezel<sup>2</sup>, Yasin Demir<sup>2</sup>, Evren Yaşar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey

<sup>2</sup>Bilkent Gazi Rehabilitasyon Merkezi, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(2):509-511*

Sayın Editör,

Pelizaeus- Merzbacher Hastalığı; santral sinir sisteminin (SSS) myelin oluşumdaki defektin ortak patoloji olduğu, lökodistrofiler olarak adlandırılan hastalık grubuna ait genetik geçişli hipomyelinasyona neden olan nadir görülen nörodejenaratif bir hastalıktır. Sendrom; X kromozomundaki SSS'de myelinin oluşumdaki en önemli yapıtaşlarından biri; transmembran proteolipid protein olanproteolipid protein 1 (PLP1) adlı proteini kodlayan gendeki mutasyon veya delesyondan kaynaklanır. Bu mutasyon oligodentrositlerdeki PLP1 düzeyini etkileyerek hipomyelinasyona sebep olur. En yaygın mutasyon, duplikasyon iken bunu sırasıyla missense mutasyon, nokta mutasyon ve daha nadir olmak üzere insersiyon ve delesyonlar izler<sup>1</sup>. Çoğunlukla X'e bağlı resesif geçiş gösteren genetik bir hastalık olduğundan sıklıkla erkekleri etkiler.

Klinik bulguları; progresif nistagmus, spastisite, yürüyüş bozuklukları, tremor, ataksi ve psikomotor gerilikle beraber ileriki yaşlarda kontraktürler, konuşma bozukluğu, skolyoz gibi yapısal deformitelerle karakterizedir<sup>2</sup>. Tanı; klinik bulgular, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve genetik testlere dayanılarak konur. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en çok Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) kullanılır ve genellikle 1 yaştan sonra ortaya çıkan T2 ağırlıklı serilerde beyaz cevherde sinyal artışı gözlenirken bazı belirgin olmayan vakalarda çocukluk çağı sırasında ortaya çıkabilir<sup>3</sup>. Ancak klinik tablo çoğunlukla göreceli

daha sık karşılaşılan bir tablo olan serebral palsi ile karışabilmektedir. Klinik olarak konnatal, klasik, X'e bağlı spastik parapleji tip 2 gibi tipleri olup en şiddetli klinik tablo konnatal tipte görülür. En hafif klinik tablo ise klasik tipte görülür<sup>4,5</sup>.

6 yaşında erkek hasta nöromotor gelişim basamaklarındaki gerilik nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın öyküsünden aralarında birinci dereceden akrabalık bağı olan 34 yaşındaki sağlıklı anne ile 39 yaşındaki sağlıklı babanın ikinci çocuğu olarak 38. gestasyon haftasında kordon dolanması sebebiyle sezaryenile 2460 gr ağırlığında doğduğu öğrenildi.Prenatal takiplerinde fetal hareketlerinin yavaş olduğu belirtile de yapılan tarama testleri ve diğer takiplerinde anlamlı patoloji saptanmamış. Doğumu sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmeyen hastanın gelişim basamaklarına bakıldığında baş kontrolü 11 ay, desteksiz oturma 2 yaş, basit kelime çıkışı 1 yaş, ve 2-3 kelimeli cümle söylenmesi 3,5 yaş civarında başlamış. Geçirilmiş nöbet öyküsü yoktu. Soygeçmişinde bilinen genetik geçişli bir hastalık öyküsü yoktu.

3 aylık iken ebeveynleri tarafından baş tutma dengesinin olmayışı ve göz hareketlerinde kayma şikayetleri ile başvurduğu üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılan değerlendirmelerde herhangi bir patoloji saptanamamış. 6 aylıkken yapılan takiplerinde nöromotor gelişim geriliği tespit edilerek yapılan metabolik hastalık taramaları ve kranial MRG incelemeleri normal olarak değerlendirilmiş. Hastanın 3 yaş civarındaki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mazlum Serdar Akaltun, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Gaziantep, Turkey. E-mail: mazlum\_akaltun@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 14.11.2016 Kabul tarihi/Accepted: 20.04.2017

tekrarlanan MRG incelemesinde ise her iki serebellar pedinkül düzeyi ile periventriküler-subkortikal beyaz cevher içerisinde yaygın intensite artışı saptanmasını takiben yapılan genetik incelemelerde X kromozomunun q22.1q22.2 bölgesinde 850 kb büyüklüğünde duplikasyon saptanmış ve hastaya neticede Pelizaeus-Merzbacher hastalığı teşhisi konulmuş.

Kliniğimize motor gelişim geriliği nedeniyle yatırılan hastanın yapılan ilk fizik muayenesinde genel durumu iyi, oryante ve koopere idi. Konuşma ve yutması yaşına göre fonksiyonel ve tüm ekstremitelerinde aktif hareketi mevcut olarak değerlendirildi. Hastanın fonksiyonel muayenesinde; oturma dengesi bağımsız ancak kısa süreli, ayakta durma dengesi bir kişinin desteğiyle mevcut idi. Bilateral ayak parmak uçlarında bir kişinin desteği ile adımlayabiliyordu. Bilateral gastrokinemius kaslarında Modifiye Asworth Skalasına göre evre 2 spastisite mevcuttu. Her iki alt ekstremitelerinde derin tendon refleksleri hiperaktif ve babinski pozitif olarak değerlendirildi. Serebellar muayenesinde; dismetri ve disdiadokinezi mevcuttu. Yapılan sistemik muayenesinde; bilateral gözlerde rotatuar nistagmus ve hipospadiası dışında başka patoloji tespit edilemedi.

Dört haftalık rehabilitasyon programına alınan hastaya, alt ekstremitelerine yönelik eklem hareket açıklığı, germe, denge ve yürüme egzersizleri, her iki üst ekstremitelere ve el ince motor becerilerine, günlük yaşam aktivitelerine yönelik egzersizler ile su içi egzersizler uygulandı. Hastaya bilateral yürüyüş AFO'su (ankle foot orthosis) ile ters yürüteç reçete edildi. Rehabilitasyon sürecinin bitiminde yapılan son muayenesinde desteksiz oturma dengesi mevcut olup, ters yürüteç ve bilateral yürüyüş AFO'ları ile birlikte uzun mesafe bağımsız ambule halde taburcu edildi.

Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, SSS'nde hipomyelinizasyon ile karakterize, çoğunlukla X'e bağlı genetik geçiş gösteren, çeşitli klinik seyirleri olmakla beraber yavaş seyirli, ilerleyici oldukça nadir görülebilen nörodejeneratif bir hastalıktır. Literatürde nadir olarak otozomal resesif ve sporadik vakalar da bildirilmiştir<sup>6,7</sup>. X kromozomu üzerindeki Xq22.2- q22 pozisyonunda PLP-1 geninde duplikasyonlar (vakaların %55-70'inde) ve farklı nokta mutasyonlar (vakaların %10-25'inde) sonucu ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda ise kesin genetik defekt saptanamaz<sup>8</sup>. Olgumuzda aile öyküsü olmaması, sağlıklı kız kardeşe, anne ve babada

yapılan genetik testlerin normal sonuçlanması ile sporadik tip olarak değerlendirilmiştir.

Klasik tip Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı'nda spontan rotatuar nistagmus, hipotoni erken çocukluk döneminde gelişirken, spastisite geç çocukluk döneminde başlar. Klasik tipe göre daha hızlı seyreden konnatal tip ise erken neonatal dönemde şiddetli nörolojik hasar ve progresyonla karakterizedir. Konnatal tip sıklıkla hayatın ilk dekadı içerisinde mortalite ile neticelenir. Geçiş tipi ise ara form olarak değerlendirilen klinik tablodur. Sunulan vakada nörolojik bulgu ve klinik seyir klasik tip Pelizaeus Merzbacher'a uymaktadır.

Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı'ndaki klinik tablo çoğunlukla serebral palsi ile karışabilmektedir. Yine farklı olarak MRI bulgularının geç ortaya çıkması klinik tanıda gecikmelere ve tanı karışıklıklarına yol açabilmektedir. Bizim vakamızda da olduğu gibi her ne kadar ilk yıl içerisinde yapılan serebral MRI çalışmaları negatif sonuçlansa bile klinik şüphe devam ediyorsa MRI tetkiki tekrarlarının tanıya ortaya çıkarmada çok faydalı ve hatta ileri genetik tetkiklerin de yapılması ile kesin tanının konulabileceği gösterilmiştir. Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı'nın tedavisine yönelik, kemik iliği transplantasyonu, pluripotent kök hücre, nöral kök-progenitör hücre tedavi yöntemleri umut verici şekilde devam etmektedirler<sup>5</sup>. Serebral palsiden farklı olarak Pelizaeus-Merzbacher Hastalığına sahip çocukları olan ailelere sonraki gebeliklerinde prenatal tanı olasılığı açısından genetik konsültasyon almak yönünde yönlendirmek çok faydalı olacaktır.

Sporadik tip Pelizaeus Merzbacher Hastalığı olan hastanın ilk muayenesine göre rehabilitasyon sürecinin sonunda ambulasyon seviyesinde ve fonksiyonel becerilerinde belirgin ilerleme kaydettiği gözlemlendi. Bu nadir görülen nörodejeneratif hastalıkta sporadik vakalar olabileceğini ve erken rehabilitasyon sürecinin bu tür pediatrik hasta popülasyonlarında nöroplastisite potansiyelinden de faydalanılarak rehabilitasyon süreci sonunda belirgin klinik fayda görmenin mümkün olabileceği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Spalice A, Popolizio T, Parisi P, Scarabino T, Iannetti P.. Proton MR spectroscopy in connatal Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Radiol.* 2000;30:171-5.
2. Wang PJ, Hwu WL, Lee WT, Wang TR, Shen YZ.

- Duplication of proteolipid protein gene: a possible major cause of Pelizaeus Merzbacher disease. *Pediatr Neurol.* 1997;17:125-8.
3. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:311-43.
  4. Chen YC, Liang WC, Su YN, Jong YJ. Pelizaeus-Merzbacher disease, easily misdiagnosed as cerebralpalsy: a report of a three-generation family. *Pediatr Neonatol.* 2014;55:150-3.
  5. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Pelizaeus-Merzbacher disease cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. *Pediatr Int.* 2014;56:659-66.
  6. Brender T, Wallerstein D, Sum J, Wallerstein R. Unusual presentation of Pelizaeus-Merzbacher disease: female patient with deletion of the proteolipid protein 1 gene. *Case Rep Genet.* 2015;2015:453105.
  7. Mimault C, Giraud G, Courtois V, Cailloux F, Boire JY, Dastugue B et al. Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher Disease: duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Am J Hum Genet.* 1999;65:360-9.
  8. Boespflug-Tanguy O, Mimault C, Melki J, Cavagna A, Giraud G, PhamDinh D et al. Genetic homogeneity of Pelizaeus-Merzbacher disease: tight linkage to the proteolipoprotein locus in 16 affected families. *PMD Clinical Group. Am J Hum Genet.* 1994;55:461-7.